

**Commissione Terapeutica Provinciale  
- Segreteria Scientifica -**

**c/o CeVEAS  
Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria  
Tel. 059 435211, E-mail: s.maltoni@ausl.mo.it**

Modena, 19 Settembre 2006

Alla cortese attenzione

- dei membri della Commissione Terapeutica Provinciale
- di tutti i medici ed i farmacisti della Provincia di Modena
- dei Direttori Sanitari dell'ASL e dell'AO Policlinico di Modena

OGGETTO: **Verbale** della riunione della Commissione Terapeutica Provinciale del **29 agosto 2006**.

Presenti (14/25): N. Carulli, M. De Rosa, R. Di Lorenzo, M. Grandi, G. Longo, G. Luppi, N. Magrini, S. Maltoni, A. M. Marata, M. Marazzi, A. Morselli, G. Pinelli, S. Santachiara, A. Tassi

Assenti giustificati: C. Andreoli, A. Bertolini, N. Borelli, G. Cioni, G. Geraci, R. Zennaro

Assenti non giustificati: G. Colucci, A. Ferrari, B. Mordini, P. Nichelli, T. Pesì

OGGETTO: **Verbale** della Commissione Terapeutica Provinciale. Riunione del 29 agosto 2006.

La riunione, iniziata alle ore 15:15, si è tenuta presso l'Aula Malpighi dell'Ospedale di Baggiovara con il seguente ordine del giorno:

**A.** Approvazione del **verbale del 27/06/2006**: il verbale viene approvato all'unanimità.

**B. RICHIESTE DI INSERIMENTO IN PTO**

Di seguito si sintetizzano brevemente le richieste:

- 1. Articaina + adrenalina** (UBISTESIN<sup>®</sup>, 40 mg/ml sol. iniet. c/adren. 1:100.000, 1:200.000, 50 cartucce 1,7 ml)

Richiesta inviata da prof. Ugo Consolo, Clinica Odontoiatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (PG 50643 del 16/06/06). **RICHIESTA IN SOSPESO**.

Viene richiesto l'inserimento in PTO con le seguenti motivazioni (come da richiesta inoltrata alla Segreteria):

*"In un recente lavoro (Potocnik, Tomsic, Sketelj, Barjovic, 2006) è stato dimostrato in vitro come l'articaina sia più efficace della lidocaina o della mepivacaina nel bloccare lo stimolo nocicettivo a partenza dalle fibre A. Anche in uno studio clinico di Kanaa e coll. emerge che l'articaina al 4% è più efficace nel produrre anestesia rispetto alla lidocaina al 2% entrambe con adrenalina in rapporto 1:100.000. Attualmente risulta essere utilizzata in clinica odontoiatrica la mepivacaina al 3% per tutti gli interventi che richiedono anestesia locale ma essa non possiede la caratteristica intrinseca di produrre vasocostrizione, come invece accade per l'articaina.*

***L'articaina sarebbe utilizzata associata a adrenalina in concentrazione 1:100.000 in interventi chirurgici muco-gengivali, implantologici, rigenerativa, chirurgia del periapice e in generale quando sia richiesta un'intensa ischemia e l'intervento stesso si protragga per più di 1 ora [...]."***

### Note della Segreteria Scientifica:

- La documentazione presentata NON risponde formalmente al modello per la richiesta di inserimento in PTO messo a punto dalla CTP (è carente dell'inquadramento clinico, standard e protocolli di trattamento in uso attuale e indicazioni delle modalità d'uso individuate a supporto della richiesta).
- **Indicazione terapeutica approvata** (soluzione iniet. c/adren. 1:100.000): Anestesia per infiltrazione e blocco nervoso in odontoiatria. Particolarmente indicato per interventi che richiedono analgesia profonda e notevole riduzione del flusso ematico nel campo operatorio, quali interventi chirurgici sulle mucose, chirurgia ossea, chirurgia pulpale (amputazione ed escissione), estrazione e trapanazione di denti desmotici ed estrazione di denti fratturati (osteotomia), procedure chirurgiche protratte come operazione di Caldwell-Luc, osteosintesi percutanea, cistectomia, operazioni mucogengivali, apicectomia.
- **Procedura di autorizzazione all'immissione in Commercio:** procedura di registrazione nazionale 17/12/98; rilasciata da FDA il 04/03/00 con n° 020971 (come SEPTICAINE®)
- **Costo al pubblico** di UBISTESIN®, 40 mg/ml sol. iniet. c/adren. 1:100.000 50 cartucce 1,7 ml: € 35,64.
- **Posologia:** la dose massima giornaliera per adulti è di 500 mg di articaina (7 mg/kg di peso corporeo), corrispondenti a 12,5 ml o 7 cartucce di UBISTESIN®.
- In PTO sono presenti i seguenti farmaci con indicazione simile:

ATC5	Principio attivo	Via di somm.	Indicazione terapeutica approvata
N01BB01	Bupivacaina cloridrato	loc	ogni tipo di anestesia periferica
N01BB02	Lidocaina cloridrato	loc	anestesia per infiltrazione loco-regionale
N01BB03	Mepivacaina cloridrato	loc	anestetico locale per chirurgia generale, ostetricia e ginecologia, oculistica, dermatologia, otorinolaring., ortopedia, odontoiatria
N01BB09	Ropivacaina	loc	anestesia chirurgica, in particolare per il trattamento del dolore acuto attraverso infusione epidurale continua Negli adulti per: anestesia chirurgica maggiore, anestesia chirurgica minore, trattamento del dolore per infusione epidurale continua, somministrazione epidurale in bolo singolo o multiplo per il trattamento del dolore, del dolore post-operatorio o analgesia del parto.
N01BB10	Levobupivacaina	loc	Nei bambini: analgesia pediatrica (blocco del nervo ileoinguinale / ileoipogastrico).
N01BB51	Bupivacaina + Adrenalina	loc	ogni tipo di anestesia periferica
N01BB53	Mepivacaina + Adrenalina	loc	anestesia locale e regionale tronculare per uso stomatologico e odontoiatrico; indicato per determinare ischemia assoluta nella regione anestetizzata per un periodo prolungato

- In PT Regionale articaina + adrenalina iniettabile **NON** è presente.

L'articaina è un anestetico locale approvato per l'anestesia per infiltrazione e blocco nervoso in odontoiatria: come le altre sostanze di natura amidica blocca la conduzione nervosa quando è iniettato vicino al nervo. Questa azione viene prolungata quando viene associato un vasocostrittore come l'adrenalina.<sup>1</sup>

L'impiego di articaina + adrenalina viene motivato, dal richiedente, per interventi chirurgici in odontoiatria quando sia necessaria un'intensa ischemia e l'intervento si protragga per più di ora. L'utilizzo di articaina (associata ad adrenalina) andrebbe a sostituire quello di mepivacaina al 3%.

Il vantaggio dichiarato dal richiedente di introdurre in PTO articaina c/adrenalina sarebbe quello di avere a disposizione un anestetico locale a più rapida insorgenza d'azione e dotato di attività vasocostrittrice intrinseca.

### Le evidenze disponibili

Tra le evidenze presentate a supporto della richiesta vi sono alcuni studi di farmacocinetica o di valutazione di efficacia in vitro e un solo RCT, descritto in dettaglio di seguito, che valuta l'efficacia

clinica dell'articaina + adrenalina verso la lidocaina + adrenalina (Kanaa et al.) somministrate per infiltrazione orale.<sup>2,3,4,5</sup>

Sono disponibili diversi RCT che valutano l'efficacia anestetica di articaina + adrenalina verso la lidocaina con o senza adrenalina; solo due studi confrontano direttamente l'efficacia di articaina + adrenalina verso mepivacaina.

### **Articaina vs lidocaina: 5 RCT**

Sono disponibili 5 RCT, in doppio cieco, cross over, su pazienti sani sottoposti ad anestesia in ambito odontoiatrico. L'articaina + adrenalina 1:100.000 viene confrontata con la lidocaina + adrenalina 1:100.000 per valutare l'efficacia (misurata tramite pulp test reading: il successo è considerato come nessuna risposta alla stimolazione massima su due o più letture consecutive), la durata e il tempo di insorgenza dell'anestesia. La numerosità di questi studi varia da 20 a 50 pazienti, i quali sono sottoposti all'iniezione dei due diversi anestetici (ogni paziente funge da controllo di se stesso) a distanza di una o più settimane.

Gli studi di Oliveira, Mikesell, Malamed dimostrano che non c'è differenza di efficacia (tasso di successo nel raggiungere l'anestesia) fra i due trattamenti né nel tempo di insorgenza dell'effetto.<sup>6,7,8</sup>

Uno di questi studi (Oliveira) conclude che la mancanza di differenza nell'efficacia potrebbe essere dovuta alla scarsa numerosità del campione (20 pazienti).<sup>6</sup>

Nello studio di Kanaa et al.<sup>5</sup> si osserva una differenza significativa fra il tasso di successo dei pazienti trattati con l'articaina + adrenalina 1:100.000 rispetto a quello dei pazienti trattati con lidocaina + adrenalina 1:100.000 (64,5% vs 38,7%,  $p = 0,008$ ). La durata massima dell'anestesia in questo trial è di 28 minuti.

Nello studio di Berlin<sup>9</sup> si osserva una differenza significativa fra i due trattamenti nell'insorgenza dell'azione anestetica esclusivamente a livello del primo molare (1,3 min. per articaina + adrenalina 1:100.000 vs 2,2 min. per lidocaina + adrenalina 1:100.000,  $p = 0,008$ ).

### **Articaina vs mepivacaina: 2 studi**

Questi studi sono stati reperiti solo come abstract e pertanto non è stato possibile eseguire una analisi approfondita.

Il primo studio, Carrera et al,<sup>10</sup> confronta l'efficacia di 3 diverse soluzioni anestetiche (articaina 4% + adrenalina 1:200.000; mepivacaina 3% senza vasocostrittore; prilocaina 3% + felipressina 1:1.850.000) in 45 pazienti ma non è chiaro né se lo studio è randomizzato né sulla base di che dati gli autori concludono che l'associazione articaina + adrenalina sia maggiormente efficace delle altre due di confronto.

Il secondo studio, sempre reperibile solo come abstract, Eulefeld F Anesthetist 1980,<sup>11</sup> sembra evidenziare una minore latenza e un minore tempo di diffusione della mepivacaina rispetto alla articaina nell'anestesia del plesso sopraventricolare.

In nessuno degli studi reperiti viene dimostrata una proprietà vasocostrittrice intrinseca dell'articaina rispetto alla mepivacaina come invece dichiarato dal richiedente.

Sulla base delle evidenze disponibili, la CTP non ravvisa gli elementi che giustifichino l'inserimento del farmaco in PT e pertanto decide di richiedere al clinico proponente chiarimenti riguardo ai vantaggi aggiuntivi relativi all'associazione di articaina + adrenalina rispetto ai farmaci già disponibili per i clinici ed in particolare a mepivacaina (associata o meno ad adrenalina).

### **Bibliografia**

1. Australian Prescriber, vol.28, n°1, febbraio 2005.
2. Vree TB. et Al. Clinical pharmacology and the use of articaine for local and regional anaesthesia. Best Pract Res Clin Anesthesiol 2005; 19(2):293-308
3. Oertel R. et Al. Clinical pharmacokinetics of articaine. Clin Pharmacokinetic, 1997; 33(6): 417-25
4. Potocnik I et Al. Articaine is more effective than lidocaine or mepivacaine in rat sensory nerve conduction block in vitro. J Dent Res, 2006; 85(2):162-6
5. Kanaa MD et Al. Articaine and lidocaine mandibular buccal infiltration anesthesia: a prospective randomized double-blind cross-over study. J Endod. 2006 Apr;32(4):296-8.
6. Oliveira P.C. et Al. Articaine and lignocaine efficiency in infiltration anaesthesia: a pilot study. Br Dent J. 2004 Jul 10;197(1):45-6.
7. Mikesell P. et Al. A comparison of articaine and lidocaine for inferior alveolar nerve blocks. J Endod. 2005 Apr;31(4):265-70.
8. Malamed S.F. et Al. Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic. J Am Dent Assoc. 2000 May;131(5):635-42.
9. Berlin J. et Al. Efficacy of articaine and lidocaine in a primary intraligamentary injection administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005 Mar;99(3):361-6.

10. Carrera I. et Al. Alterations in monitored vital constants induced by various local anesthetics in combination with different vasoconstrictors in the surgical removal of lower third molars. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol. 2000 Jan-Apr;42(1):1-10.
11. Eulefeld F. et Al. Articaine and mepivacaine. a double blind study on longterm and diffusion action during blockade of the brachial plexus (author's transl). Anaesthesist. 1980 Jan;29(1):1-3.

### C. RICHIESTE DI TERIPARATIDE

1. Richiesta di autorizzazione alla prescrizione di teriparatide per una paziente (\_\_\_, \_\_\_ per continuazione di terapia), inviata dalla Dr.ssa G. Sandri, Azienda Ospedaliera Policlinico. Richiesta pervenuta il 26/07/06, PG 62774/06, richiesta n° 19/2006. La richiesta è stata autorizzata dal Prof. Carulli il 27/07/2006.

### D. RICHIESTE PER SINGOLI PAZIENTI:

1. Richiesta di rimborso del farmaco clopidogrel (PLAVIX®) da parte del SSN in deroga a quanto previsto dalla nota AIFA 9bis. Richiesta inviata dai Dott.ri P. Panzetti e A. Zini, Neurologia, Nuovo Ospedale Sant'Agostino-Estense ASL di Modena, il 28/08/2006 (PG 70141/2006).

La CTP ha esaminato sia la storia clinica del paziente (ictus recidivante nonostante terapia con ASA prima e ticlopidina ed atorvastatina successivamente) e le motivazioni addotte per la richiesta di rimborsabilità del farmaco clopidogrel in deroga alla nota AIFA 09bis sia le più recenti evidenze disponibili sull'efficacia del farmaco.

Ad oggi, i soli studi disponibili verso altro farmaco attivo (escludendo quindi quelli verso placebo) hanno confrontato l'efficacia di clopidogrel verso ASA; non sono invece disponibili studi che abbiano confrontato clopidogrel verso ticlopidina.

Nello studio CAPRIE, citato<sup>1</sup> a supporto di una maggiore efficacia di clopidogrel rispetto ad ASA, si rileva una differenza statisticamente significativa nel prevenire eventi ischemici maggiori solo nei pazienti con arteriopatia, mentre quella rilevata nei pazienti con pregresso ictus risulta di entità clinica limitata (7,15% eventi/anno nel gruppo clopidogrel VS 7,71% eventi/anno nel gruppo ASA) e non significativa dal punto di vista statistico ( $p=0,26$ ).

In una successiva analisi per sottogruppi che ha compreso pazienti dello studio CAPRIE con precedenti eventi (ictus, infarto miocardico o malattia arteriosa periferica)<sup>2</sup>, in realtà dopo 3 anni di trattamento, clopidogrel non si è dimostrato più efficace nel ridurre l'incidenza dei due esiti compositi rispetto ad ASA (ictus + infarto miocardico + morte per cause vascolari e ictus + infarto miocardico + nuove ospedalizzazioni per ischemia) poiché la riduzione assoluta del rischio in nessuno dei due casi raggiunge la significatività statistica (nel primo caso ARR=3,4% con IC95%: -0,2-7,0; nel secondo caso ARR=3,9 con IC95%: -0,4-8,1).

Pertanto, in base alle evidenze al momento disponibili, non si può affermare che il clopidogrel sia un'efficace alternativa per la prevenzione di ulteriori eventi ischemici in pazienti con precedente ictus.

Alla luce anche dell'analisi delle evidenze che purtroppo al momento non mostra un netto vantaggio sulle altre terapie disponibili, nel caso in cui i clinici non avessero già informato il paziente della possibilità di essere trattato con clopidogrel, la CTP chiede loro di riesaminare la richiesta.

1. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996;348:1329-39
2. Ringleb PA et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. Stroke. 2004;35:528-32.

2. Richiesta di utilizzo di Cetuximab (Erbix®) in un paziente con neoplasia del rinofaringe metastatica recidivante, già sottoposto a trattamento chemioterapico. Richiesta inviata dal Dr. Luminari, Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, il 28/08/2006 (PG 70385 del 29/08/2006). **PARERE FAVOREVOLE esclusivamente nell'ambito delle indicazioni terapeutiche registrate.**

Dopo valutazione dell'iter clinico e farmacologico del paziente, la Commissione Terapeutica **ESPRIME PARERE FAVOREVOLE** all'utilizzo del cetuximab in questo paziente **esclusivamente** nell'ambito delle

indicazioni terapeutiche registrate per il carcinoma a cellule squamose di testa e collo ovvero in associazione a radioterapia.

Si ricorda, infatti, che sia l' indicazione terapeutica approvata sia lo studio clinico a cui fa riferimento il clinico nella sua richiesta<sup>1</sup> (Bonner et al, NEJM febbraio 2006), lo studio di fase II che ha dimostrato un aumento della sopravvivenza di circa 20 mesi a favore del gruppo trattato con cetuximab + radioterapia rispetto al gruppo trattato con radioterapia da sola, prevedono l' utilizzo di cetuximab in associazione a radioterapia.

La CTP chiede inoltre al clinico di inviare una **relazione scritta** (a distanza di tre mesi dall' inizio della terapia) sull' andamento del trattamento, al fine di ottenere un monitoraggio per il farmaco richiesto.

1. Bonner JA et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006;354:567-78.

3. Richiesta di utilizzo fuori indicazione terapeutica autorizzata di Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) per uso intravitreale in un paziente affetto da grave maculopatia senile di tipo essudativo refrattaria al trattamento fotodinamico con Verteporfin (Visudyne<sup>®</sup>). Richiesta inviata dal Prof. Gian Maria Cavallini, Direttore Struttura Complessa di Oftalmologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, il 29/08/2006 (PG 70539 del 29/08/2006). **PARERE FAVOREVOLE**

Dopo attenta valutazione dell' iter clinico e farmacologico del paziente ed in considerazione delle evidenze disponibili a supporto della richiesta,<sup>1-6</sup> la Commissione Terapeutica ritiene che vi siano gli estremi per esprimere **PARERE FAVOREVOLE** all' utilizzo del bevacizumab in questo paziente.

Tale utilizzo dovrà essere subordinato all' accettazione del consenso informato da parte del paziente al quale dovranno essere spiegati il razionale e gli effetti indesiderati di tale terapia.

La CTP invita il clinico a prendere contatto con la Farmacia Ospedaliera per stabilire le modalità sia di erogazione sia di preparazione del farmaco, in funzione dello schema di trattamento necessario.

La CTP chiede inoltre al clinico di inviare una relazione scritta al termine del trattamento sull' esito della terapia e sullo schema terapeutico utilizzato, al fine di ottenere un monitoraggio del farmaco richiesto.

Si segnala, infine che gli oculisti dell' Arcispedale S.Maria Nuova di Reggio Emilia hanno inviato all' AIFA la richiesta di inserire il bevacizumab nell' elenco dei farmaci erogabili a carico del SSN quando non ci sia valida alternativa terapeutica (L. 648/96).

Qualora il farmaco venisse inserito in tale elenco le modalità di acquisizione saranno quelle previste dalla L.648/96.

1. S. Luthra, et al. Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (Avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. Retina, 2006; 26:512-518
2. RL Avery, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2006; 113:363-372
3. J Shahar, RL, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). Retina 2006; 26:262-269
4. RM Rich, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Retina, 2006; 26:495-511
5. ZF Bashshur, et al. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2006; 142:1-9
6. RL Avery. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. Retina, 2006; 26:352-354

## **E. DALLA SEGRETERIA**

### Pillole di efficacia

La Dr.ssa Maltoni ha presentato il un nuovo formato editoriale di *Pillole di efficacia*. Pillole di efficacia sarà una pubblicazione elettronica periodica che riporterà, per ciascun farmaco discusso dalla CTP di Modena, le decisioni della Commissione e le evidenze che hanno portato a tale decisione, oltre ad altre informazioni utili (indicazione autorizzata, formulazioni disponibili, procedure di autorizzazione all' immissione in commercio ecc). La pubblicazione ha lo scopo di rendere più fruibile e diretta la consultazione dei dossier riguardanti i farmaci valutati dalla CTP per l' inserimento nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero.

Le pagine web saranno allocate sul sito del CeVEAS, all' interno della sezione relativa al Prontuario Terapeutico.

#### Dati di utilizzo anestetici

Il Dr. Tassi si impegna ad inviare al più presto la relazione relativo all'impiego clinico dei farmaci anestetici generali disponibili in PT.

#### Relazione del Prof. C. Ferri sul trattamento di una paziente affetta da esoftalmo basedowiano

Durante la riunione del 3 maggio us, la CTP aveva espresso parere favorevole all'utilizzo fuori indicazione di rituximab da parte del prof. Ferri per una paziente affetta da oftalmopatia basedowiana, vincolando l'autorizzazione alla presentazione, da parte del clinico, di una relazione scritta ad un mese dall'inizio della terapia.

In data 31 luglio 2006, il prof. Ferri ha inviato la Sua relazione (PG 64134 del 31/07/2006) che è stata analizzata durante la riunione.

#### **F. DALLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

La CRF, durante la riunione del 22 giugno us, ha discusso l'inserimento in PTR di alcuni principi attivi presenti nei PT locali ed ha messo a punto l'elenco dei farmaci non presenti in PTR ma in alcuni PTL che le singole CTL dovranno eliminare dai prontuari (vedi "In primo piano" allegato).

Quelli presenti nel PT di Modena (e non nel PTR) sono riportati di seguito in grassetto.

- Acetilcisteina, mucolitico (cod. ATC R05CB01)
- Acido ialuronico (D03AX05)
- **Collagenasi (D03BA52):** Noruxol pomata
- Gabexato mesilato (B02AB)
- Idebenone (N06BX13)
- **Metamizolo (N02BB02):** Novalgina gtt, Dipirone fiale
- **Polidocanolo (C05BB02):** Atossisclerol
- **Proteine plasmatiche umane coagulabili + fattore XIII + plasminogeno + aprotinina + proteine + calcio cloruro (B02BC30):** Tissucol
- **Salbutamolo iniettabile (R03CC02):** Ventolin fiale

La CTP analizzate le richieste della CRF concorda sulla necessità di eliminare dal PT il principio attivo metamizolo ma propone di chiedere le motivazioni dell'eliminazione degli altri farmaci ovvero collagenasi (unica opzione terapeutica ad uso topico per le lesioni da decubito), polidocanolo (utilizzato nella terapia sclerosante delle varici), proteine plasmatiche umane coagulabili + fattore XIII + plasminogeno + aprotinina + proteine + calcio cloruro (unica colla di fibrina disponibile in PTO), salbutamolo iniettabile (antidoto in caso di iperkaliemia).

Viene inoltre ritenuto necessario effettuare una analisi dei consumi per evidenziare quei farmaci presenti in PTO ma non più utilizzati o utilizzati extra PTO. Di questa analisi viene incaricato il Dr. Santachiara.

#### **G. DAL MINISTERO DELLA SALUTE**

In data 24/07/2006, il Ministero della Salute ha approvato l'allargamento dell'indicazione di trastuzumab (Herceptin) all'impiego anche in adiuvante del carcinoma mammario (GU 177 del 01/08/2006): anche l'impiego per questa indicazione risulta a carico del SSN e non sarà più necessario erogare il farmaco ai sensi della Legge 648/96.